

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovajenja za promet

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Libertek 500 mikrogramov filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 500 mikrogramov roflumilasta.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 188,72 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Rumena filmsko obložena tableta v obliki črke D, velika 9 mm, ki ima na eni strani izbočeno črko "D".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Libertek je indicirano za vzdrževalno zdravljenje hude oblike kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) (FEV₁ po bronhodilatatorju manjši od 50 % pričakovane vrednosti), povezane s kroničnim bronhitisom, pri odraslih bolnikih z anamnezo pogostih poslabšanj bolezni kot dopolnilo zdravljenju z bronhodilatatorji.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočen odmerek je 500 mikrogramov (ena tableta) roflumilasta enkrat na dan.

Zdravilo Libertek je treba jemati nekaj tednov, preden doseže svoj učinek (glejte poglavje 5.1). Klinične študije z zdravilom Libertek so trajale do enega leta.

Posebne populacije

Starejši

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Okvara ledvic

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Okvara jeter

Klinični podatki o uporabi zdravila Libertek pri bolnikih z blago okvaro jeter stopnje Child-Pugh A ne zadostujejo, da bi lahko priporočili prilagoditev odmerka (glejte poglavje 5.2), zato je pri teh bolnikih treba zdravilo Libertek uporabljati previdno.

Bolniki z zmerno ali hudo okvaro jeter stopnje Child-Pugh B ali C zdravila Libertek ne smejo jemati (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Libertek za indikacijo KOPB pri pediatrični populaciji (mlajših od 18 let) ni primerna.

Način uporabe

peroralna uporaba

Tableto je treba pogoltniti z vodo in vzeti vsak dan ob istem času. Tableto se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Zmerna ali huda okvara jeter (Child-Pugh B ali C).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vse bolnike je treba obvestiti o tveganjih zdravila Libertek in previdnostnih ukrepih za varno uporabo in jim je treba dati kartico za bolnike pred začetkom jemanja zdravila.

Zdravila za prvo pomoč

Zdravilo Libertekni indicirano kot zdravilo za prvo pomoč pri zdravljenju akutnih bronhospazmov.

Zmanjšanje telesne mase

V enoletnih študijah (M2-124, M2-125) je pri bolnikih, zdravljenih z roflumilastom, pogostejše prišlo do zmanjšanja telesne mase v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Po prenehanju zdravljenja z roflumilastom je večina bolnikov pridobila svojo prejšnjo telesno maso v 3 mesecih.

Telesno maso podhranjenih bolnikov je treba meriti ob vsakem obisku. Bolnikom je treba svetovati redno spremljanje telesne mase. V primeru nepojasnjene in klinično zaskrbljujočega zmanjšanja telesne mase je treba prekiniti jemanje roflumilasta in še naprej spremljati telesno maso.

Posebna klinična stanja

Zaradi pomanjkanja ustreznih izkušenj se zdravljenja z roflumilastom ne sme začeti oz. je potekajoče zdravljenje z roflumilastom treba prekiniti pri bolnikih z resnimi boleznimi imunskega sistema (npr. okužbo s HIV, multiplo sklerozo, eritematoznim lupusom, progresivno multifokalno levkoencefalopatijo), resnimi akutnimi infekcijskimi boleznimi, rakom (razen bazalnoceličnega karcinoma) ali bolnikih na imunosupresivnih zdravilih (t.j. metotreksatu, azatioprinu, infliksimabu, etanerceptu ali dolgotrajnem zdravljenju s peroralnimi kortikosteroidi, z izjemo kratkotrajnega zdravljenja s sistemskimi kortikosteroidi). Izkušnje pri bolnikih z latentnimi okužbami, npr. tuberkulozo, virusnim hepatitisom, okužbo s herpes virusom in herpes zostrom, so omejene.

Bolnikov s kongestivnim srčnim popuščanjem (NYHA razred 3 in 4) niso preučevali, zato zdravljenje takšnih bolnikov ni priporočljivo.

Psihiatrične motnje

Roflumilast je povezan s povečanim tveganjem za psihiatrične motnje, npr. nespečnostjo, tesnobo, napetostjo in depresijo. Redke primere samomorilnih misli in vedenja, vključno z samomorom so opazili pri bolnikih z ali brez zgodovine depresije; običajno v prvih tednih zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Če bolniki navajajo psihiatrične simptome v preteklosti ali sedanjosti ali če se predvideva zdravljenje z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo psihiatrične dogodke, je treba skrbno pretehtati tveganja in koristi

glede začetka ali nadaljevanja zdravljenja z roflumilastom. Roflumilast ni priporočljiv za bolnike z anamnezo depresije, ki je bila povezana s samomorilnimi mislimi ali vedenjem. Bolnikom in skrbnikom je treba naročiti, da zdravnika obvestijo o kakršnih koli spremembah v vedenju ali razpoloženju in o pojavu kakršnih koli samomorilnih misli. Če bolniki trpijo zaradi novih ali zaradi poslabšanja psihiatričnih simptomov ali če se ugotovi pojav samomorilnih misli ali poskus samomora, je priporočljivo prekiniti zdravljenje z roflumilastom.

Trajna intoleranca

Neželeni učinki kot npr. driska, slabost, bolečine v trebuhu in glavobol se največkrat pojavijo v prvih tednih zdravljenja in ob nadaljevanju zdravljenja večinoma izginejo; v primeru trajne intolerance pa je treba zdravljenje z roflumilastom ponovno ovrednotiti. To utegne biti potrebno v posebnih populacijah z višjo izpostavljenostjo, npr. pri temnopoltih ženskah nekadilkah (glejte poglavje 5.2) ali pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci CYP1A2/2C19/3A4 (kot sta fluvoksamin in cimetidin) ali zaviralcem CYP1A2/3A4 enoksacinom (glejte poglavje 4.5).

Telesna masa, manjša od 60 kg

Pri bolnikih z izhodiščno telesno maso, manjšo od 60 kg, se pri zdravljenju z roflumilastom lahko poveča tveganje za pojav motenj spanja (predvsem nespečnosti), zaradi večjega skupnega inhibitornega delovanja na PDE4, ki je bilo odkrito pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Teofilin

Kliničnih podatkov, ki bi podpirali sočasno vzdrževalno zdravljenje s teofilinom, ni na razpolago. Iz tega razloga sočasno zdravljenje s teofilinom ni priporočljivo.

Laktoza

Zdravilo Libertek vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Glavna stopnja v presnovi roflumilasta je N-oksidacija roflumilasta v roflumilast N-oksido preko CYP3A4 in CYP1A2. Za obe spojin, roflumilast in roflumilast N-oksido, je značilno intrinzično inhibitorno delovanje na fosfodiesterazo 4 (PDE4). Po vnosu roflumilasta naj bi bila torej skupna inhibicija PDE4 posledica kombiniranega učinkovanja roflumilasta in roflumilast N-oksida. V študijah medsebojnega delovanja z zaviralcem CYP1A2/3A4 enoksacinom in zaviralcema CYP1A2/2C19/3A4 cimetidinom in fluvoksaminom so ugotovili povečanje skupnega inhibitornega delovanja na PDE4 za 25 %, 47 % in 59 %. Preiskovani odmerek fluvoksamina je bil 50 mg. Pri sočasnem zdravljenju z roflumilastom in s temi učinkovinami se izpostavljenost zdravilu lahko poveča in povzroči trajno intoleranco. V takšnem primeru je treba zdravljenje z roflumilastom ponovno ovrednotiti (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba induktorja encima citokroma P450, rifampicina, je povzročila zmanjšanje skupnega inhibitornega delovanja na PDE4 za približno 60 %. Uporaba močnih induktorjev encima citokroma P450 (npr. fenobarbital, karbamazepin, fenitoin) torej lahko zmanjša terapevtski učinek roflumilasta. Pri bolnikih, ki se zdravijo z močnimi zaviralci encima citokroma P450, uporaba roflumilasta tako ni priporočljiva.

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja z zaviralcema CYP3A4 eritromicinom in ketokonazolom se je skupno inhibitorno delovanje na PDE4 povečalo za 9 %. Sočasna uporaba teofilina je imela za posledico 8 % povečanje skupnega inhibitornega delovanja na PDE4 (glejte poglavje 4.4). V študiji o medsebojnem delovanju s peroralnim kontraceptivom, ki vsebuje gestoden in etinilestradiol, se je skupno inhibitorno delovanje na PDE4 povečalo za 17 %. Pri bolnikih, ki se zdravijo s temi zdravili, odmerka ni treba prilagajati.

Pri inhalacijah salbutamola, formoterola, budezonida, in peroralnem montelukastu, digoksinu, varfarinu, sildenafilu in midazolamu niso zabeležili učinkov medsebojnega delovanja.

Sočasna uporaba antacida (kombinacija aluminijevega hidroksida in magnezijevega hidroksida) ni spremenil absorpcije ali farmakokinetike roflumilasta ali njegovega N-oksida.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi je treba pojasniti, da morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pri bolnicah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, uporaba roflumilasta ni priporočljiva.

Nosečnost

Podatkov o uporabi roflumilasta pri nosečnicah je malo.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Uporaba roflumilasta med nosečnostjo ni priporočljiva.

Pri brejih podganah so ugotovili, da roflumilast prehaja skozi placento.

Dojenje

Razpoložljivi farmakokinetični podatki pri živalih kažejo, da se roflumilast ali njegovi presnovki izločajo z mlekom. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Roflumilast se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

V študiji vplivov na spermatogenezo pri človeku roflumilast v odmerku 500 mikrogramov ni vplival na parametre sperme ali reproduktivne hormone v 3-mesečnem obdobju zdravljenja in v 3-mesečnem obdobju po zaključku zdravljenja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Libertek nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih študijah KOPB je približno 16 % bolnikov navajalo neželene učinke pri jemanju roflumilasta (v primerjavi s 5 % pri jemanju placeba). Najpogostejši neželeni učinki so bili driska (5,9 %), znižanje telesne mase (3,4 %), navzea (2,9 %), bolečine v trebuhu (1,9 %) in glavobol (1,7 %). Večina teh neželenih učinkov je bila blagih ali zmernih. Neželeni učinki so se večinoma pojavili v prvih tednih zdravljenja in so ob nadaljevanju zdravljenja izzveneli.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

V spodnji tabeli so neželeni učinki razvrščeni v skladu z navedbo pogostnosti po MedDRA:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki roflumilasta v kliničnih študijah KOPB in izkušnje v obdobju trženja

Pogostnost	Pogosti	Občasni	Redki
Organski sistemi			
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost	angioedem
Bolezni endokrinega sistema			ginekomastija
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšanje telesne mase zmanjšan apetit		
Psihiatrične motnje	nespečnost	tesnoba	samomorilne misli in vedenje* depresija napetost napad panike
Bolezni živčevja	glavobol	tremor vrtočlavica omotica	paragevzija
Srčne bolezni		palpitacije	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			okužbe dihal (brez pljučnice)
Bolezni prebavil	driska navzea bolečine v trebuhu	gastritis bruhanje gastroezofagealna refluksna bolezen dispepsija	hematohezija zaprtost
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			povišana vrednost gama-GT povišana vrednost aspartat-aminotransferaze (AST)
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj	urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični spazmi in oslabelost bolečine v mišicah bolečine v hrbtu	povišana vrednost kreatin-kinaze (CPK) v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		splošno slabo počutje astenija utrujenost	

Opis izbranih neželenih učinkov

* V kliničnih študijah in pri izkušnjah v obdobju trženja so poročali o redkih primerih samomorilnih misli in vedenja, vključno s samomorom. Bolnikom in skrbnikom je treba naročiti, da zdravnika obvestijo o kakršnih koli samomorilnih mislih (glejte tudi poglavje 4.4).

Druge posebne populacije

V študiji RO-2455-404-RD so pri bolnikih, starih 75 let ali starejših, ki so se zdravili z roflumilastom, opazili večjo pojavnost motenj spanja (predvsem nespečnosti) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (3,9 % v primerjavi z 2,3 %). Večjo pojavnost so opazili tudi pri bolnikih, mlajših od 75 let, ki so se zdravili z roflumilastom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (3,1 % v primerjavi z 2,0 %).

V študiji RO-2455-404-RD so pri bolnikih z izhodiščno telesno maso, manjšo od 60 kg, ki so se zdravili z roflumilastom, opazili večjo pojavnost motenj spanja (predvsem nespečnosti) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (6,0 % v primerjavi z 1,7 %). Pri bolnikih z izhodiščno telesno maso ≥ 60 kg je pojavnost pri zdravljenju z roflumilastom znašala 2,5 %, pri uporabi placeba pa 2,2 %.

Sočasno zdravljenje z dolgodelujočimi muskarinskimi antagonisti (LAMA)

V študiji RO-2455-404-RD so pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z roflumilastom in dolgodelujočimi muskarinskimi antagonisti (LAMA) ter inhalacijskimi kortikosteroidi in dolgodelujočimi agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 (LABA), opazili večjo pojavnost zmanjšanja telesne mase, zmanjšanja apetita, glavobola in depresije v primerjavi z bolniki, ki so se sočasno zdravili le z roflumilastom, inhalacijskimi kortikosteroidi in LABA. Pri sočasni uporabi LAMA so bile med roflumilastom in placebom ugotovljene kvantitativno večje razlike v pojavnosti zmanjšanja telesne mase (7,2 % v primerjavi s 4,2 %), zmanjšanja apetita (3,7 % v primerjavi z 2,0 %), glavobola (2,4 % v primerjavi z 1,1 %) in depresije (1,4 % v primerjavi z -0,3 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

V študijah I. faze so zabeležili povečano pogostnost naslednjih simptomov po enkratnih peroralnih odmerkih 2.500 mikrogramov in enkratnem odmerku 5.000 mikrogramov (desetkrat večji odmerek od priporočenega): glavobol, gastrointestinalne motnje, omotica, palpitacije, vrtoglavica, vlažna in hladna koža ter arterijska hipotenzija.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo zagotoviti ustrezno podporno zdravstveno oskrbo. Ker se roflumilast močno veže na proteine, ni mogoče pričakovati učinkovite odstranitve s hemodializo. Učinkovitost odstranjevanja roflumilasta s peritonealno dializo ni znana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, druga sistemska zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, oznaka ATC: R03DX07

Mehanizem delovanja

Roflumilast je inhibitor PDE4, nesteroidna protivnetna zdravilna učinkovina, zasnovana tako, da učinkuje na sistemsko in pljučno vnetje, povezano s KOPB. Mehanizem delovanja je inhibicija PDE4, pomembnega encima za presnovo cikličnega adenozin monofosfata (cAMP), ki se nahaja v strukturnih in vnetnih celicah s pomembno vlogo v patogenezi KOPB. Roflumilast deluje na različice encima PDE4A, 4B in 4D v nanomolarnem območju z enako jakostjo. Afiniteta za različice PDE4C je 5 do 10-krat nižja. Enak mehanizem delovanja in selektivnost veljata tudi za roflumilast N-oksidi, ki je glavni aktivni presnovek roflumilasta.

Farmakodinamični učinki

Inhibicija PDE4 povzroči povišanje znotrajceličnih koncentracij cAMP in v eksperimentalnih modelih ublaži motnje v delovanju levkocitov, gladkomišičnih celic dihalnih poti in pljučnega žilja, endotelijskih celic, celic respiratornega epitelija in fibroblastov v povezavi s KOPB. Roflumilast in roflumilast

N-oksidi po *in vitro* stimulaciji človeških nevtrofilcev, monocitov, makrofagov ali limfocitov inhibirata sproščanje vnetnih mediatorjev, npr. levkotriena B₄, reaktivnih vrst kisika, tumorje nekrotizirajočega faktorja α , interferona γ in grancima B.

Pri bolnikih s KOPB je roflumilast znižal koncentracijo nevtrofilcev v sputumu. Poleg tega je roflumilast zmanjšal dotok nevtrofilcev in eozinofilcev v dihalne poti pri zdravih prostovoljcih, izpostavljenih endotoksinu.

Klinična učinkovitost in varnost

V dve potrditveni ponovljeni enoletni študiji (M2-124 in M2-125) in dve dodatni šestmesečni študiji (M2-127 in M2-128) je bilo randomiziranih skupno 4.768 bolnikov, od tega jih je bilo 2.374 zdravljenih z roflumilastom. Študije so bile zasnovane kot vzporedne, dvojno-slepe, s placebom kontrolnimi skupinami.

Enoletni študiji sta vključevali bolnike z anamnezo hude do zelo hude oblike KOPB [FEV₁ (forsirani ekspiracijski volumen v prvi sekundi) $\leq$ 50 % od pričakovane vrednosti], povezane s kroničnim bronhitisom, z vsaj enim zabeleženim poslabšanjem v preteklem letu in s simptomi ob vstopu v študijo, ki so jih opredelili z lestvicami za oceno kašlja in sputuma. V študijah je bila dovoljena uporaba dolgo-delujočih beta agonistov (LABA), uporabljalo jih je približno 50 % preučevane populacije. Kratko-delujoče antiholinergike (SAMA) so lahko uporabljali bolniki, ki niso jemali LABA. Zdravila za prvo pomoč (salbutamol ali albuterol) so se smela uporabljati po potrebi. V času študije je bila uporaba inhalacijskih kortikosteroidov in teofilina prepovedana. Bolniki brez anamneze poslabšanj so bili izključeni.

V analizi združenih podatkov iz enoletnih študij M2-124 in M2-125 je roflumilast 500 mikrogramov enkrat na dan pomembno izboljšal pljučno funkcijo v primerjavi s placebom, v povprečju za 48 ml (FEV₁ pred bronhodilatatorjem, primarni klinični izid, $p < 0,0001$) in za 55 ml (FEV₁ po bronhodilatatorju, $p < 0,0001$). Izboljšanje pljučne funkcije je bilo opazno že ob prvem obisku po 4 tednih in se je obdržalo do enega leta (zaključek zdravljenja). Pogostnost (na bolnika na leto) zmernih poslabšanj (ki so zahtevala uporabo sistemskih glukokortikoidov) ali resnih poslabšanj (ki so imela za posledico sprejem v bolnišnico in/ali so povzročila smrt) po 1 letu je znašala 1,142 za roflumilast in 1,374 za placebo, kar pomeni zmanjšanje relativnega tveganja za 16,9 % (95 % interval zaupanja: 8,2 % do 24,8 % (primarni klinični izid, $p = 0,0003$). Učinki so bili podobni, ne glede na predhodno zdravljenje z inhalacijskimi kortikosteroidi ali sočasno zdravljenje z LABA. V podskupini bolnikov z anamnezo pogostih poslabšanj (vsaj 2 poslabšanja v preteklem letu) je pogostnost poslabšanj znašala 1,526 ob roflumilastu in 1,941 ob placebu, kar pomeni zmanjšanje relativnega tveganja za 21,3 % (95 % interval zaupanja: 7,5 % do 33,1 %). V podskupini bolnikov z zmerno obliko KOPB roflumilast ni statistično pomembno zmanjšal pogostnosti poslabšanj v primerjavi s placebom. Pogostnost zmernih ali resnih poslabšanj z roflumilastom in LABA se je v primerjavi s placebom in LABA zmanjšala za povprečno 21 % ($p = 0,0011$). Zmanjšanje pogostnosti poslabšanj pri bolnikih brez sočasnega zdravljenja z LABA je znašalo v povprečju 15 % ($p = 0,0387$). Število umrlih bolnikov zaradi katerega koli vzroka je bilo v skupini s placebom in v skupini z roflumilastom enako (42 smrtnih izidov v vsaki skupini oz. 2,7 % v vsaki skupini; analiza združenih podatkov).

V dve podporni enoletni študiji (M2-111 in M2-112) je bilo vključeno in randomizirano skupno 2.690 bolnikov. Za razliko od dveh potrditvenih študij anamneza kroničnega bronhitisa in poslabšanj KOPB ni bila pogoj za vključitev bolnikov v študijo. Inhalacijske kortikosteroide je uporabljalo 809 (61 %) bolnikov, ki so se zdravili z roflumilastom, medtem ko je bila uporaba LABA in teofilina prepovedana. Roflumilast 500 mikrogramov enkrat na dan je statistično pomembno izboljšal pljučno funkcijo v primerjavi s placebom, v povprečju za 51 ml (FEV₁ pred bronhodilatatorjem, $p < 0,0001$) in za 53 ml (FEV₁ po bronhodilatatorju, $p < 0,0001$). Roflumilast ni pomembno zmanjšal pogostnosti poslabšanj (kot so opredeljena v protokolih) v posameznih študijah (zmanjšanje relativnega tveganja: 13,5 % v študiji M2-111 in 6,6 % v študiji M2-112; $p =$ ni pomemben). Pogostnost neželenih dogodkov je bila neodvisna od sočasnega zdravljenja z inhalacijskimi kortikosteroidi.

Dve šestmesečni podporni študiji (M2-127 in M2-128) sta vključevali bolnike z anamnezo KOPB vsaj 12 mesecev pred vstopom v študijo. Obe študiji sta vključevali bolnike z zmerno do hudo obliko nereverzibilne obstrukcije dihalnih poti in FEV₁ od 40 % do 70 % pričakovane vrednosti. Zdravljenje z roflumilastom ali placebom so dodali trajnemu zdravljenju z dolgo-delujočim bronhodilatatorjem, natančneje salmeterolom v študiji M2-127 ali tiotropijem v študiji M2-128. V teh dveh šestmesečnih študijah se je FEV₁ pred bronhodilatatorjem statistično pomembno izboljšal za 49 ml (primarni klinični izid, $p < 0,0001$) preko bronhodilatatorskega učinka sočasnega zdravljenja s salmeterolom v študiji M2-127 in za 80 ml (primarni klinični izid, $p < 0,0001$) preko učinka sočasnega zdravljenja s tiotropijem v študiji M2-128.

Študija RO-2455-404-RD je bila enoletna študija pri bolnikih s KOPB z izhodiščno (pred bronhodilatatorjem) vrednostjo FEV₁ < 50 % pričakovane normalne vrednosti in anamnezo pogostih poslabšanj. V študiji so vrednotili učinek roflumilasta na delež poslabšanj KOPB pri bolnikih, ki so se zdravili s fiksnimi kombinacijami LABA in inhalacijskih kortikosteroidov v primerjavi s placebom. Na dvojno slepo zdravljenje je bilo vsega skupaj randomiziranih 1.935 bolnikov, približno 70 % bolnikov pa je med preskušanjem uporabljalo tudi dolgodelujoče antagoniste muskarinskih receptorjev (LAMA). Primarni opazovani dogodek je bil zmanjšanje deleža zmernih ali hudih poslabšanj KOPB na bolnika na leto. Kot ključna sekundarna opazovana dogodka so vrednotili delež hudih poslabšanj KOPB in spremembe vrednosti FEV₁.

Preglednica 2. Povzetek opazovanih dogodkov (poslabšanje KOPB) v študiji RO-2455-404-RD

Kategorija poslabšanja	Analizni model	Roflumilast (N=969) Delež (n)	Placebo (N=966) Delež (n)	Razmerje roflumilast/placebo			2-stranska p-vrednost
				Razmerje deležev	Sprememba (%)	95 % IZ	
Zmerno ali hudo	Poissonova regresija	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753; 1,002	0,0529
Zmerno	Poissonova regresija	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775; 1,078	0,2875
Hudo	Negativna binomska regresija	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601; 0,952	0,0175

Pri bolnikih, ki so se zdravili z roflumilastom, so v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, opazili tendenco k zmanjšanju zmernih ali hudih poslabšanj v 52-tedenskem obdobju, ki pa ni dosegla statistične značilnosti (preglednica 2). Vnaprej določena analiza občutljivosti na osnovi modela negativne binomske regresije zdravljenja je pokazala statistično pomembno razliko -14,2 % (razmerje deležev: 0,86; 95 % interval zaupanja: 0,74 do 0,99).

Pri s protokolom določeni analizi Poissonove regresije je razmerje deležev znašalo 0,81 (95 % interval zaupanja: 0,69 do 0,94), pri analizi Poissonove regresije vseh vključenih bolnikov brez občutljivosti na osip pa 0,89 (95 % interval zaupanja: 0,77 do 1,02).

Zmanjšanje je bilo doseženo tako v podskupini bolnikov, ki so se sočasno zdravili z LAMA (razmerje deležev: 0,88; 95 % interval zaupanja: 0,75 do 1,04), kot v podskupini bolnikov, ki se niso zdravili z LAMA (razmerje deležev: 0,83; 95 % interval zaupanja: 0,62 do 1,12).

Delež hudih poslabšanj se je zmanjšal v celotni populaciji bolnikov (razmerje deležev: 0,76; 95 % interval zaupanja: 0,60 do 0,95) z deležem 0,24 na bolnikov-let v primerjavi z deležem 0,32 na bolnikov-let pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Podobno zmanjšanje je bilo doseženo tako v podskupini bolnikov, ki so se sočasno zdravili z LAMA (razmerje deležev: 0,77; 95 % interval zaupanja: 0,60 do 0,99), kot v podskupini bolnikov, ki se niso zdravili z LAMA (razmerje deležev: 0,71; 95 % interval zaupanja: 0,42 do 1,20).

Roflumilast je izboljšal pljučno funkcijo po 4 tednih (izboljšanje se je ohranilo vseh 52 tednov). V skupini, ki je prejela roflumilast, se je vrednost FEV₁ po bronhodilatatorju povečala za 52 ml (95 % interval zaupanja: 40, 65 ml), v skupini, ki je prejela placebo, pa zmanjšala za 4 ml (95 % interval zaupanja: -16, 9 ml). Vrednost FEV₁ po bronhodilatatorju kaže na klinično pomembno izboljšanje v korist roflumilasta nad placebom za 56 ml (95 % interval zaupanja: 38, 73 ml).

Med dvojno slepim zdravljenjem je 17 bolnikov (1,8 %) v skupini z roflumilastom in 18 bolnikov (1,9 %) v skupini s placebom umrlo zaradi katerega koli razloga, 7 bolnikov (0,7 %) v vsaki skupini pa zaradi poslabšanja KOPB. Med dvojno slepim zdravljenjem se je vsaj 1 neželeni učinek pojavil pri 648 bolnikih (66,9 %) v skupini z roflumilastom in 572 bolnikih (59,2 %) v skupini s placebom. Neželeni učinki roflumilasta, ki so jih opazili v študiji RO-2455-404-RD, so bili v skladu s tistimi, ki so že navedeni v poglavju 4.8.

V študiji je bilo zdravljenje zaradi katerega koli razloga prekinjeno pri več bolnikov v skupini z roflumilastom (27,6 %) kot v skupini s placebom (19,8 %) (razmerje tveganja: 1,40; 95 % interval zaupanja: 1,19 do 1,65). Glavni razlogi za izključitev iz preskušanja so bili umik soglasja in sporočeni neželeni učinki.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z roflumilastom za vse podskupine pediatrične populacije s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Roflumilast se pri človeku obsežno presnavlja, pri čemer nastaja glavni farmakodinamično aktivni presnovek, roflumilast N-oksidi. Ker tako roflumilast kot tudi roflumilast N-oksidi prispevata k inhibitornemu delovanju na PDE4 *in vivo*, so farmakokinetične lastnosti opisane za skupno inhibitorno delovanje na PDE4 (t.j. skupna izpostavljenost roflumilastu in roflumilast N-oksidu).

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost roflumilasta po peroralnem odmerku 500 mikrogramov znaša približno 80 %. Plazemske koncentracije roflumilasta običajno dosežejo maksimalno vrednost eno uro po odmerku (razpon od 0,5 do 2 uri) na tešče. Presnovek N-oksidi doseže maksimalne koncentracije po približno osmih urah (razpon od 4 do 13 ur). Vnos hrane ne vpliva na skupno inhibitorno delovanje na PDE4, podaljša pa čas do pojava maksimalne koncentracije (t_{max}) roflumilasta za eno uro in zmanjša C_{max} za približno 40 %. C_{max} in t_{max} roflumilast N-oksida ostaneta pri tem nespremenjena.

Porazdelitev

Delež vezave roflumilasta in njegovega presnovka N-oksida na plazemske proteine znaša približno 99 % oz. 97 %. Volumen distribucije enkratnega odmerka 500 mikrogramov roflumilasta je približno 2,9 l/kg. Zaradi fizikalno-kemijskih lastnosti se roflumilast hitro distribuira v organe in tkiva miši, hrčka in podgane, vključno z maščobnim tkivom. Zgodnji fazi distribucije z obsežnim prodiranjem v tkiva sledi obsežna faza eliminacije iz maščobnega tkiva, najverjetneje zaradi izdatnega razgrajevanja osnovne spojine v roflumilast N-oksidi. Študije na podganah z radioaktivno označenim roflumilastom kažejo tudi blago prehajanje preko krvno-možganske pregrade. Ni dokazov za specifično akumulacijo ali zadrževanje roflumilasta ali njegovih presnovkov v organih in maščobnem tkivu.

Biotransformacija

Roflumilast se izdatno presnavlja preko reakcij Faze I (citokrom P450) in Faze II (konjugacija). Presnovek N-oksidi je glavni presnovek v človeški plazmi. Plazemska površina pod krivuljo za presnovek N-oksidi je v povprečju 10-krat večja od plazemske površine pod krivuljo za roflumilast. Presnovek N-oksidi torej prispeva glavnino skupnega inhibitornega delovanja na PDE4 *in vivo*.

Študije *in vitro* in klinične študije medsebojnega delovanja kažejo, da presnova roflumilasta v njegov presnovek N-oksidi poteka preko CYP1A2 in 3A4. Na podlagi nadaljnjih rezultatov študij na mikrosomih človeških jeter *in vitro* je bilo ugotovljeno, da terapevtske plazemske koncentracije roflumilasta in roflumilast N-oksida ne inhibirajo CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 ali 4A9/11. Zato je verjetnost za pomembno medsebojno delovanje s snovmi, ki jih presnavljajo ti encimi P450, majhna. Poleg tega študije *in vitro* niso pokazale indukcije CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 ali 3A4/5 in le šibko indukcijo CYP2B6 z roflumilastom.

Izločanje

Plazemski očistek po kratkotrajni intravenski infuziji roflumilasta znaša približno 9,6 l/h. Po peroralnem odmerku znaša mediana plazemskega efektivnega razpolovnega časa za roflumilast in njegov presnovek N-oksidi približno 17 oz. 30 ur. Plazemske koncentracije roflumilasta in njegovega presnovka N-oksida ob odmerjanju enkrat na dan dosežejo stanje dinamičnega ravnovesja po približno 4 dneh za roflumilast in 6 dneh za roflumilast N-oksidi. Po intravenski ali peroralni uporabi radioaktivno označenega roflumilasta so približno 20 % radioaktivnosti odkrili v blatu in 70 % v urinu v obliki neaktivnih presnovkov.

Linearnost/Nelinearnost

Farmakokinetika roflumilasta in njegovega N-oksida presnovka je v razponu odmerkov od 250 mikrogramov do 1.000 mikrogramov sorazmerna z velikostjo odmerka.

Posebne skupine bolnikov

Pri starejših bolnikih, ženskah in ne-belcih je bilo skupno inhibitorno delovanje na PDE4 povečano. Skupno inhibitorno delovanje na PDE4 je bilo blago zmanjšano pri kadilcih. Nobena od teh sprememb ni bila prepoznana kot klinično pomembna. Pri teh skupinah bolnikov prilagajanje odmerkov ni priporočljivo. Kombinacija dejavnikov, npr. pri temnopoltih ženskah nekadilkah, bi lahko povzročila povečano izpostavljenost in trajno intoleranco. V takšnih primerih je treba zdravljenje z roflumilastom ponovno ovrednotiti (glejte poglavje 4.4).

V študiji RO-2455-404-RD je bilo na osnovi *ex vivo* nevezanih frakcij ugotovljeno, da je skupno inhibitorno delovanje na PDE4 v primerjavi s splošno populacijo pri bolnikih, starih ≥ 75 let, večje za 15 % in pri bolnikih z izhodiščno telesno maso, manjšo od 60 kg, večje za 11 % (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 10-30 ml/min) je bilo skupno inhibitorno delovanje na PDE4 zmanjšano za 9 %. Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Okvara jeter

Farmakokinetiko roflumilasta v odmerku 250 mikrogramov enkrat na dan so preizkusili pri 16 bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro stopnje Child-Pugh A in B. V tej skupini bolnikov je bilo skupno inhibitorno delovanje na PDE4 povečano za približno 20 % pri bolnikih s stopnjo Child-Pugh A in za približno 90 % pri bolnikih s stopnjo Child-Pugh B. Za bolnike z blago in zmerno jetrno okvaro simulacije kažejo sorazmernost z velikostjo odmerkov roflumilast 250 in 500 mikrogramov. Pri bolnikih s stopnjo Child-Pugh A je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2). Bolniki z zmerno ali hudo jetrno okvaro stopnje Child-Pugh B ali C roflumilast ne smejo jemati (glejte poglavje 4.3).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ni dokazov o potencialni imunotoksičnosti, senzibilizaciji kože ali fototoksičnosti.

Pri podganah so zabeležili blago zmanjšanje plodnosti samcev v povezavi s toksičnim delovanjem na epididimis. Kljub visokim stopnjam izpostavljenosti niso opazili toksičnosti za epididimis ali sprememb v parametrih sperme pri nobeni drugi vrsti glodavcev ali ne-glodavcev, vključno z opicami.

V eni od dveh študij o embriofetalnem razvoju na podganah so pri odmerku, ki je bil za mater toksičen, zabeležili večjo pojavnost nepopolnega zakostenevanja lobanjskih kosti. V eni od treh študij na podganah o plodnosti in embriofetalnem razvoju so zabeležili izgube po implantaciji. Izgub po implantaciji pri kuncih niso opazili. Pri miših so opazili podaljšanje brejosti.

Pomen teh ugotovitev za človeka ni znan.

Najpomembnejše ugotovitve v farmakoloških in toksikoloških študijah o varnosti so zabeležili pri višjih odmerkih in stopnjah izpostavljenosti, kot so namenjene za klinično uporabo. Ta opažanja obsegajo predvsem gastrointestinalne težave (t.j. bruhanje, povečano izločanje želodčne kisline, želodčne erozije, vnetje črevesja) in težave s srcem (t.j. fokalne krvavitve, depoziti hemosiderina in infiltracija limfo-histiocitnih celic v desnem atriju psov, znižan krvni tlak in povišana frekvenca srca pri podganah, morskih prašičkih in psih).

V študijah o toksičnosti ponovljenih odmerkov in karcinogenosti so ugotovili toksično delovanje na nosno sluznico glodavcev. Zdi se, da je ta učinek posledica vmesne spojine ADCP (4-amino 3,5-diklor piridin) N-oksida, ki nastaja specifično na vohalni sluznici glodavcev in ima posebno vezavno afiniteto pri teh vrstah (t.j. miš, podgana in hrček).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro

laktoza monohidrat
koruzni škrob
povidon (K90)
magnezijev stearat

Obloga

hipromeloza
makrogol 4000
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC aluminijevi pretisni omoti v pakiranjih po 10, 30 ali 90 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/11/666/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. februar 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 24. april 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVLJEM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Takeda GmbH
Production Site Oranienburg
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se dogovori glede vsebine in oblike posodobljenega izobraževalnega gradiva s pristojnim organom države članice.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo imeli vsi zdravniki, ki bodo predpisovali zdravilo Libertek, na razpolago posodobljeno izobraževalno gradivo.

Izobraževalno gradivo mora vsebovati naslednje:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo zdravila Libertek
- Izobraževalno gradivo za zdravnika
- Kopije opozorilne kartice za bolnika, ki naj bi jih bolniki ali skrbniki prejeli pred začetkom jemanja zdravila Libertek

Izobraževalno gradivo za zdravnika mora vsebovati naslednje ključne informacije:

- Odobrena specifična indikacija.
- Dejstvo, da zdravilo Libertek ni indicirano za zdravljenje bolnikov s KOPB izven odobrene indikacije, niti ni primerno za uporabo pri bolnikih z astmo ali pomanjkanjem alfa-1-antitripsina.
- Obveznost informiranja bolnikov o tveganjih zdravila Libertek in previdnostnih ukrepih za varno uporabo vključujoč:
- Tveganje za zmanjšanje telesne mase pri podhranjenih bolnikih, potreba po spremljanju telesne mase ob vsakem obisku in potreba po prekinitvi zdravljenja v primeru nepojasnjene ali klinično zaskrbljujočega zmanjšanja telesne mase. Bolnikom je treba svetovati, da se sami redno tehtajo in zabeležijo telesno maso na kartico za bolnike.
- Tveganje za psihiatrične motnje, npr. nespečnost, tesnobo, depresijo, pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Libertek in potencialno tveganje za samomor. Redke primere samomorilnih misli in vedenja, vključno z izvršenim samomorom so opazili pri bolnikih z in brez zgodovine depresije, običajno v prvih tednih zdravljenja. Zdravniki morajo skrbno pretehtati koristi in tveganja ob zdravljenju bolnikov s prisotnimi psihiatričnimi simptomi ali z anamnezo depresije. Zdravilo Libertek ni priporočljivo za bolnike z anamnezo depresije, ki je bila povezana s samomorilnimi mislimi ali vedenjem. Če bolniki trpijo zaradi novih ali zaradi poslabšanja psihiatričnih simptomov ali če se ugotovi pojav samomorilnih misli ali poskus samomora, je priporočljivo prekiniti zdravljenje z zdravilom Libertek.
- Bolnikom in skrbnikom je treba naročiti, da poročajo o kakršnih koli spremembah v bolnikovem vedenju ali razpoloženju ali o pojavu samomorilnih misli.
- Potencialno tveganje za maligne tumorje in pomanjkanje izkušenj pri bolnikih z anamnezo raka v preteklosti. Zdravila Libertek se ne sme uvesti oz. ga je treba ukiniti pri bolnikih z rakom (z izjemo bazalnoceličnega karcinoma).
- Pri določenih populacijah lahko pride do povečane izpostavljenosti in povečanega tveganja za trajno intoleranco:
 - Posebne populacije s povečano inhibicijo PDE4, npr. temnopolte ženske nekadilke;
 - Bolniki, sočasno zdravljeni z zaviralci CYP1A2/2C19/3A4 (kot sta fluvoksamin in cimetidin) ali zaviralci CYP1A2/3A4 (kot je enoksacin).
- Potencialno tveganje za okužbe: zdravila Libertek se ne sme uvajati oz. zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih z resnimi oblikami akutnih infekcijskih bolezni. Omejene izkušnje pri bolnikih z latentnimi okužbami, npr. tuberkulozo, virusnim hepatitisom ali herpetičnimi okužbami.
- Pomanjkanje izkušenj pri bolnikih z okužbo HIV ali aktivnim hepatitisom, z resnimi imunološkimi boleznimi (npr. multiplo sklerozo, eritematoznim lupusom, multifokalno leukoencefalopatijo) ali na zdravljenju z imunosupresivnimi zdravili (razen kratkotrajnega zdravljenja s sistemskimi kortikosteroidi) in zdravila Libertek se pri teh bolnikih ne sme uvajati oz. ga je treba ukiniti.

- Potencialno tveganje za srce: zdravilo Libertek ni bilo raziskano pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem (NYHA stopnje 3 in 4); za to populacijo ni priporočljiv.
- Omejene ali pomanjkljive informacije o bolnikih z okvaro jeter. Zdravilo Libertek je kontraindicirano pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh B ali C). Klinični podatki so nezadostni, da bi priporočali prilagajanje odmerkov, zato je pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh A) potrebna previdnost.
- Pomanjkanje kliničnih podatkov, ki bi podpirali kombinacijo s teofilinom, zato takšna kombinacija ni priporočljiva.

Opozorilna kartica za bolnika

Opozorilna kartica za bolnika mora vsebovati naslednje ključne informacije:

Da opozorijo zdravnika, če imajo v anamnezi katero koli od naslednjih stanj

- rak
- nespečnost, tesnoba, depresija, samomorilne misli ali vedenje
- multipla skleroza ali sistemski eritematozni lupus
- okužba s tuberkulozo, herpes, hepatitis, HIV

Da morajo bolniki ali njihovi skrbniki obvestiti zdravnika, če se pri bolniku pojavijo simptomi, ki so značilni za:

- nespečnost, tesnobo, depresijo, spremembe v vedenju ali razpoloženju, samomorilne misli ali vedenje
- resno okužbo.

Bolniki morajo zdravniku povedati, če jemljejo katera koli druga zdravila.

Da zdravilo Libertek lahko povzroči izgubo telesne mase in, da se morajo redno tehtati ter beležiti svojo telesno maso na opozorilno kartico za bolnika.

Opozorilna kartica za bolnika mora vsebovati prostor, kamor bolniki lahko zabeležijo svojo telesno maso in datum tehtanja, bolnikom pa je treba naročiti, da opozorilno kartico za bolnike ob vsakem obisku prinesejo s seboj.

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
DODATEK 2.1 - Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se obvezuje, da bo izvedel primerjalno opazovalno študijo dolgoročne varnosti. Študija mora biti zasnovana tako, da bo lahko primerjala pojavnost umrljivosti zaradi vseh vzrokov, pojavnost pomembnejših kardiovaskularnih dogodkov, novo odkritega raka, hospitalizacij zaradi vseh vzrokov, hospitalizacij zaradi bolezni dihal, samomorov ali hospitalizacij zaradi poskusa samomora in pojavnost novo odkrite depresije, tuberkuloze ali virusnega hepatitisa B ali C pri bolnikih s KOPB, ki se zdravijo z roflumilastom, v primerjavi z bolniki s KOPB, ki se ne zdravijo z roflumilastom.	Vmesna poročila o študiji - z vsakim PSUR-om. Končno poročilo o študiji do 31. 03. 2021.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovajenja za promet

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE****1. IME ZDRAVILA**

Libertek 500 mikrogramov filmsko obložene tablete
roflumilast

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 500 mikrogramov roflumilasta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/666/001
EU/1/11/666/002
EU/1/11/666/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILOVI PISAVI

Libertek 500 mikrogramov

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Libertek 500 mikrogramov tablete
roflumilast

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Libertek 500 mikrogramov filmsko obložene tablete roflumilast

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Libertek in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Libertek
3. Kako jemati zdravilo Libertek
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Libertek
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Libertek in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Libertek vsebuje zdravilno učinkovino roflumilast, ki je protivnetno zdravilo, imenovano zaviralec fosfodiesteraze 4. Roflumilast zmanjša aktivnost fosfodiesteraze 4, proteina, ki se nahaja v celicah telesa. Posledica zmanjšane aktivnosti tega proteina je zmanjšanje vnetja v pljučih. To pripomore k zaustavitvi zoževanja dihalnih poti pri **kronični obstruktivni pljučni bolezni (KOPB)**. Tako zdravilo Libertek olajša težave z dihanjem.

Zdravilo Libertek uporabljamo za vzdrževalno zdravljenje KOPB pri odraslih, ki so v preteklosti imeli pogosta poslabšanja simptomov KOPB in imajo kronični bronhitis. KOPB je kronična pljučna bolezen, ki povzroči zoženje dihalnih poti (obstrukcijo) ter otekanje in draženje stene malih dihalnih poti (vnetje), kar vodi v simptome kot so kašljanje, piskanje, stiskanje v prsnem košu ali težko dihanje. Zdravilo Libertek se uporablja poleg bronhodilatatorjev.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Libertek

Ne jemljite zdravila Libertek

- če ste alergični na roflumilast ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate zmerne ali hude težave z jetri.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Libertek se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Nenaden napad težkega dihanja

Zdravilo Libertek ni namenjeno zdravljenju nenadnih napadov težkega dihanja (akutni bronhospazmi). Za lajšanje nenadnih napadov težkega dihanja je zelo pomembno, da vam zdravnik predpiše drugo

zdravilo, ki učinkovito pomaga pri takšnih napadih in ga morate imeti vedno na razpolago. Zdravilo Libertek v takšnih primerih ne pomaga.

Telesna masa

Redno morate preverjati telesno maso. Pogovorite se z zdravnikom, če v času jemanja tega zdravila opazite nenamerno izgubo telesne mase (ki ni povezana z dieto ali programom telesne vadbe).

Druge bolezni

Zdravljenje z zdravilom Libertek ni priporočljivo, če imate eno ali več naslednjih bolezni:

- resne bolezni imunskega sistema, kot so okužba s HIV, multipla skleroza (MS), eritematozni lupus (EL) ali progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML),
- resne akutne infekcijske bolezni, kot sta tuberkuloza ali akutni hepatitis,
- raka (razen bazalnoceličnega karcinoma- počasi napredujoča oblika kožnega raka),
- resno okvaro srčne funkcije.

V takšnih primerih ni ustreznih izkušenj z uporabo zdravila Libertek. Če imate diagnosticirano katero od teh bolezni, se morate posvetovati z zdravnikom.

Izkušnje so omejene tudi pri bolnikih s predhodno diagnozo tuberkuloze, virusnega hepatitisa, okužbe s herpes virusom ali herpes zostrom. Če imate katero od teh bolezni, se posvetujte z zdravnikom.

Simptomi na katere morate biti še posebej pozorni

V prvih tednih zdravljenja z zdravilom Libertek boste morda imeli drisko, slabost, bolečine v trebuhu ali glavobol. Pogovorite se z zdravnikom, če ti neželeni učinki ne minejo v prvih tednih zdravljenja.

Zdravilo Libertek ni priporočljivo za bolnike z anamnezo depresije, ki je bila povezana s samomorilnimi mislimi ali vedenjem. Lahko se pojavijo tudi nespečnost, tesnoba, napetost ali depresivno razpoloženje. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Libertek obvestite zdravnika, če imate kakršne koli simptome te vrste ali, če morebiti jemljete še dodatna zdravila, kar lahko katero od teh poveča verjetnost teh neželenih učinkov. Vi ali vaš skrbnik morata tudi takoj obvestiti zdravnika o kakršnih koli spremembah v vedenju ali razpoloženju in kakršnih koli samomorilnih mislih, ki bi se utegnile pojaviti.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Libertek se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Libertek

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Še posebej pozorni bodite na naslednja:

- zdravilo, ki vsebuje teofilin (zdravilo za zdravljenje bolezni dihal),
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje bolezni imunskega sistema, kot so metotreksat, azatioprin, infliksimab, etanercept ali peroralni kortikosteroidi, ki jih jemljete dolgotrajno,
- zdravilo, ki vsebuje fluvoksamin (zdravilo za zdravljenje tesnobe in depresije), enoksacin (zdravilo za zdravljenje bakterijskih okužb) ali cimetidin (zdravilo za zdravljenje želodčnih razjed ali zgage).

Učinek zdravila Libertek se lahko zmanjša, če istočasno jemljete rifampicin (antibiotik) ali fenobarbital, karbamazepin ali fenitoin (zdravila, ki so običajno predpisana za zdravljenje epilepsije).

Posvetujte se z zdravnikom.

Zdravilo Libertek lahko jemljete skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje KOPB, kot so inhalacijski ali peroralni bronhodilatatorji. Ne prenehajte z uporabo teh zdravil ali zmanjšajte odmerka, razen če vam tako svetuje zdravnik.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila Libertek, če ste noseči ali nameravate zanositi, mislite, da bi lahko bili noseči ali če dojite. Med zdravljenjem s tem zdravilom ne smete zanositi. Ves čas zdravljenja morate uporabljati učinkovito kontracepcijo, saj lahko zdravilo Libertek škodljivo vpliva na nerojenega otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Libertek nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Zdravilo Libertek vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Libertek

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena tableta 500 mikrogramov enkrat na dan.

Tableto pogoltnite z nekaj vode. To zdravilo lahko jemljete s hrano ali brez nje. Tableto vzemite vsak dan ob istem času.

Morda boste morali jemati zdravilo Libertek več tednov, da doseže svoj ugoden učinek.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Libertek, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet kot bi smeli, se lahko pojavijo naslednji simptomi: glavobol, slabost, driska, omotica, udarjanje srca, vrtoglavica, vlažna in hladna koža ter nizek krvni tlak. Nemudoma obvestite zdravnika ali farmacevta. Če je mogoče vzemite zdravilo in to navodilo s seboj.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Libertek

Če ste pozabili vzeti tableto ob običajnem času, jo isti dan vzemite takoj, ko se spomnite. Če ste na določen dan pozabili vzeti tableto zdravila Libertek, potem naslednji dan samo nadaljujte z naslednjo tableto kot običajno. Nadaljujte z jemanjem zdravila ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Libertek

Zaradi vzdrževanja normalnega delovanja pljuč je pomembno, da nadaljujete z jemanjem zdravila Libertek tako dolgo, kot vam je predpisal zdravnik, tudi če nimate simptomov.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Med prvimi tedni zdravljenja z zdravilom Libertek se lahko pojavijo driska, siljenje na bruhanje, bolečine v želodcu ali glavobol. Če ti neželeni učinki v prvih nekaj tednih zdravljenja ne minejo, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni. V kliničnih študijah in med spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o redkih primerih samomorilnih misli in vedenja (vključno s samomorom). Če se pojavijo kakršne koli misli na samomor, o tem nemudoma obvestite zdravnika. Pojavi se lahko tudi zaspanost (pogosti), tesnoba (občasni), živčnost (redki), napad panike (redki) ali depresija (redki).

Občasno se lahko pojavijo alergijske reakcije. Alergijske reakcije lahko prizadenejo kožo in v redkih primerih povzročijo otekanje očesnih vek, obraza, ustnic in jezika, kar lahko povzroči težave z dihanjem in/ali znižanje krvnega tlaka ter hitro bitje srca. V primeru pojava alergijske reakcije nemudoma prenehajte jemati zdravilo Libertek in se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali poiščite nujno zdravniško pomoč na urgentnem oddelku najbližje bolnišnice. S seboj vzemite vsa zdravila, ki jih jemljete in to navodilo za uporabo ter zdravstvenemu osebju posredujte podrobne podatke o trenutnem zdravljenju.

Drugi možni neželeni učinki so:

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- driska, siljenje na bruhanje, bolečina v trebuhu
- zmanjšanje telesne mase, zmanjšan apetit
- glavobol

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- tresenje, občutek vrtenja v glavi (vrtoглаvica), omotica
- občutek hitrega in nepravilnega bitja srca (palpitacije)
- vnetje želodčne sluznice, bruhanje
- vračanje želodčne kisline v požiralnik (regurgitacija kisline), slaba prebava
- izpuščaj
- bolečine v mišicah, oslabelost mišic ali mišični krči
- bolečina v hrbtu
- občutek šibkosti ali utrujenosti, splošno slabo počutje

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- povečanje dojk pri moških
- zmanjšan občutek okušanja
- okužbe dihalnih poti (razen pljučnice)
- krvavo blato, zaprtost
- zvišana vrednost jetrnih ali mišičnih encimov (opaženo pri krvnih preiskavah)
- izpuščaj (koprivnica).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Libertek

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Libertek

- Zdravilna učinkovina je roflumilast. Ena filmsko obložena tableta (tableta) vsebuje 500 mikrogramov roflumilasta.
- Pomožne snovi so:
 - Jedro: laktoza monohidrat, koruzni škrob, povidon (K90) in magnezijev stearat.
 - Obloga: hipromeloza, makrogol 4000, titanov dioksid (E171) in rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Libertek in vsebina pakiranja

Libertek 500 mikrogramov filmsko obložene tablete so rumene barve, v obliki črke D in imajo na eni strani izbočeno črko "D".

Eno pakiranje vsebuje 10, 30 ali 90 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Izdelovalec

Takeda GmbH
Production site Oranienburg
Lehnitzstraße 70-98
16515 Oranienburg
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

Laboratorio Beta, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Simesa S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.